

(11) Publication number : 03-024057

(43) Date of publication of application : 01.02.1991

(51) Int.Cl. C07D211/40
A61K 31/445

(21) Application number : 01-158162 (71) Applicant : TOSOH CORP

(22) Date of filing : 22.06.1989 (72) Inventor : NAKANO KOICHI
HASHIMOTO HIRONOBU

(54) POLYHYDROXYPIPERIDINES AND PRODUCTION THEREOF

(57) Abstract:

NEW MATERIAL: Compounds of formula I (R1 is H or methyl; One of R2 and R3 is H and the other is OH).

EXAMPLE: 2-O-Benzyl-3,4,6-tri-O-acetyl-5-O-trimethylsilyl-D-allononitrile.

USE: **A glycosidase inhibitor.**

PREPARATION: A ribofuranoside derivative of formula II [One of R4 and R5 is H and the other is alkoxy or formula III (X is R, CH3, OCH3 or Cl); One of R6 and R7 is H and the other is acyloxy, etc.; R8 is acyloxy, etc.; R9 is acyloxy, azide, etc.] and an arabinofuranoside derivative are reacted with cyanotrimethylsilane in the presence of a Lewis acid and the resultant compound is then subjected to ring opening and carbon increase to obtain a compound of formula IV. The trimethylsilyl group of the resultant compound is substituted for a suitable elimination group and the cyano group thereof is subjected to ring closure by reduction to obtain a compound of formula V. Protective groups of the obtained compound of formula V are removed by a catalytic reduction, thus obtaining the objective compound of formula I.

⑤ Int. Cl.⁹

C 07 D 211/40
A 61 K 31/445

識別記号

AED

庁内整理番号

7180-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)2月1日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全11頁)

⑭ 発明の名称 ポリヒドロキシペリジン類及びその製造法

⑮ 特 願 平1-158162

⑯ 出 願 平1(1989)6月22日

⑰ 発 明 者 中 野 功 一 神奈川県横浜市緑区しらとり台17-63
⑱ 発 明 者 橋 本 弘 信 神奈川県大和市つきみ野 6-5-6
⑲ 出 願 人 東 ソ ー 株 式 会 社 山口県新南陽市大字富田4560番地

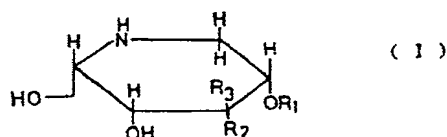
明 細 書

1. 発明の名称

ポリヒドロキシペリジン類及びその製造法

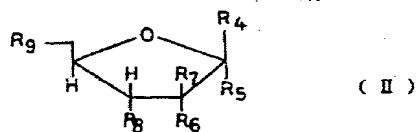
2. 特許請求の範囲

(1) 下記一般式(Ⅰ)



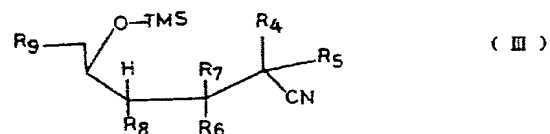
(式中、R₁ は水素又はメチル基、R₂、R₃ はいずれか一方が水素で他方は水酸基を示す)で表されるポリヒドロキシペリジン類。

(2) 下記一般式(Ⅱ)

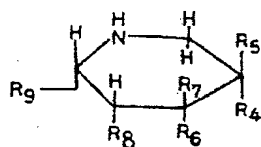


(式中 R₄、R₅ はいずれか一方が水素で他方が

アルコキシ基又は $-O-CH_2-$ (式中 X は H、CH₃、OCH₃、又は Cl を示す) を、R₆、R₇ はいずれか一方が水素で他方がアシルオキシ基又は $-O-CH_2-$ (式中、X は上記と同じ) を、R₈ はアシルオキシ基又は $-O-CH_2-$ (式中、X は上記と同じ) を、R₉ はアシルオキシ基、 $-O-CH_2-$ (式中、X は上記と同じ) 又はアジド基を示す) で表されるリボフラノシド誘導体又はアラビノフラノシド誘導体をルイス酸の存在下にシアノトリメチルシランと反応させ、開環、増炭させて、下記一般式(Ⅲ)



(式中、R₄ ないし R₉ は上記と同じ) で表される鎖状構造物とした後、トリメチルシリル基を適当な脱離基に変換し、更に、シアノ基を還元して閉環させて、下記一般式(Ⅳ)



(IV)

(R_4 ないし R_9 は上記と同じ) で表される 1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ- α -D-リトール誘導体又は 1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ- α -D-リトール誘導体とし、ひき続いて接触還元で脱保護することを特徴とする請求項(1)記載のポリヒドロキシビペリジン類の製造法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、ポリヒドロキシビペリジン類およびその製造法に関するものであり、更に詳しくは、グリコシダーゼ阻害作用を有するポリヒドロキシビペリジン類およびその製造法に関するものである。

〔従来技術〕

現在、糖の環内に窒素原子(N)を有する疑似

糖が、従来の方法は次の三種に大別される。

1) アミノ基による分子内置換反応又はオキシランの開環反応を利用する方法

ともに、グルコースから誘導される 1-アミノ-5-O-メシル-D-アルトリトール誘導体及び 2-アミノ-6-O-トシル-D-マンノフラノシド誘導体の開環反応で、それぞれ、デオキシ-L-フコノジリマイシン、デオキシマンノノジリマイシンが合成されている〔フリート(G. W. J. Fleet), ケミカルコミュニケーション, 841, (1985); ケミストリーレター, 1051 (1986)〕。

2) 分子内の還元的アミノ化による方法

1-アミノ-5-ケトース又は 5-アミノ-アルドース誘導体の還元的閉環がある。前者の方法で D-グルコースからデオキシノジリマイシンが合成されている〔キナースト(Kinast), アンゲバンテヘミー, 93, 799 (1981)〕。

3) 分子内アミノマーキュレーションを利用する方

糖類タイプの酵素阻害剤(ポリヒドロキシビペリジン類)としては、デオキシノジリマイシン、デオキシマンノノジリマイシン、カスチノスベルミン、スエインソニン等が知られている。特に、カスチノスベルミンは培養細胞において、エイズ・ウイルスの複製を阻害することが報告され、スエインソニンはメラノーマ・ガン細胞が肺組織に侵入する能力を低下させることが報告されている〔フェローズ(L. E. Fellows), ケミストリーインブリテン(9), 842 (1987)〕。

これらの生理活性は、その構造が本来の基質の構造に類似している為に、酵素作用が阻害され、必要な糖鎖が合成されないことによるものである。この様に、その環内に窒素原子を含む疑似糖類には新しい生理活性が期待されており、具体的には糖尿病、ガンの転移、エイズなどの治療が検討されている。

ポリヒドロキシビペリジン類を糖類から合成する際の最大の問題点は、ビペリジン環の形成にあ

法

6-プロモヘキソピラノシドから 1-ベンジルアミノ-5-ヘキセニトール誘導体とし、それをアミノマーキュレーションにより閉環する。ガラクトースからデオキシガラクトノジリマイシンが合成されている〔ベルノータス(R. C. Bernotas), カーボハイドレート・リサーチ, 167, 305 (1987)〕。

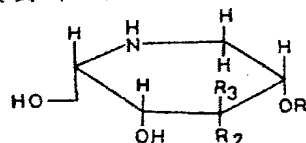
〔発明が解決しようとする課題〕

本発明の目的は、酵素阻害活性を有する新規ポリヒドロキシビペリジン類、及び従来法よりも簡便なその製造法を提供することにある。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは上記課題に関し鋭意検討した結果、本発明に到達した。

即ち本発明は、
下記一般式(1)

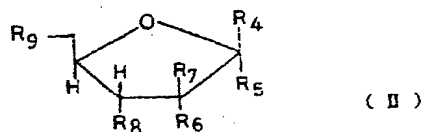


(1)

(式中、 R_1 は水素又はメチル基、 R_2 、 R_3 はいずれか一方が水素で他方は水酸基を示す) で表されるポリヒドロキシピペリジン類

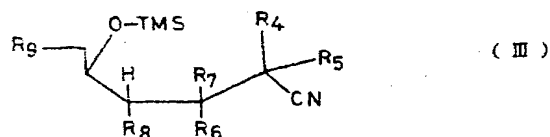
及び

下記一般式 (II)

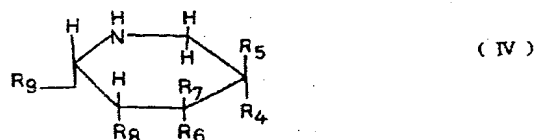


(式中 R_4 、 R_5 はいずれか一方が水素で他方がアルコキシ基又は $-O-CH_2-$ (式中 X は H 、 CH_3 、 OCH_3 、又は Cl を示す) を、 R_6 、 R_7 はいずれか一方が水素で他方がアシルオキシ基又は $-O-CH_2-$ (式中、 X は上記と同じ) を、 R_8 はアシルオキシ基又は $-O-CH_2-$ (式中、 X は上記と同じ) を、 R_9 はアシルオキシ基、 $-O-CH_2-$ (式中、 X は上記と同じ) 又はアジド基を示す) で表されるリボフラノシド誘導体又はアラビノフラノシド誘導体をルイス酸の存在下にシアノ

トリメチルシリラン (以下、 $TMS-CN$ とする) と反応させ、開環、増炭させて、下記一般式 (III)



(式中、 R_4 ないし R_9 は上記と同じ) で表される鎖状構造物とした後、トリメチルシリル (以下、 TMS とする) 基を適当な脱離基に変換し、更に、シアノ基を還元して閉環させて、下記一般式 (IV)



(R_4 ないし R_9 は上記と同じ) で表される 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-L-タリトール誘導体又は 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-L-イジトール誘導体とし、ひき続いて接触還元で脱保護することの特徴とする請求項 (1) 記載のポリヒドロキシピペリジン類の製造法

である。

本発明を以下詳細に説明する。

本発明による一般式 (I) の新規化合物ポリヒドロキシピペリジン類は、その式に示すように、糖の環内に窒素原子を有する疑似糖類タイプの構造を持つ化合物である。このように各種グリコシダーゼの基質となるグリコシドの構造に類似しているため、それら酵素の阻害作用を有している。

このポリヒドロキシピペリジン類 (I) は、本発明方法で製造することができる。

製造にあたっては、まず、一般式 (II) で表されるリボフラノシド誘導体又はアラビノフラノシド誘導体をルイス酸の存在下、 $TMS-CN$ と反応させ、シアノ基と TMS 基とを同時に導入し、単一の立体配置を持つ鎖状グリコニトリル誘導体 (III) とする。

このとき $TMS-CN$ の使用量は特に限定されないが、好ましくは一般式 (II) 1 当量に対し、 $TMS-CN$ を過剰に、さらに好ましくは約 5 当量を使用する。

ルイス酸としては、ボロントリフルオリドエーテラート、塩化第二錫などを例示することができる。その使用量は特に限定されないが、触媒量あればよく、好ましくは一般式 (II) 1 当量に対して 0.1 当量が使用される。

反応は無溶媒、室温で行うのが好ましい。反応温度は、特に限定されないが、一般には 0℃ ないし 30℃ 程度で行われる。

反応時間は、反応条件により変り得るが、0℃ 程度で反応を行った場合は、0.5~2 時間程度である。

以上のようにして得られた一般式 (III) で表される TMS 基をもつ鎖状構造物は、その反応途中で自然に TMS 基が脱離し、遊離の OH 基を持つものが得られる。しかし、 TMS 基が導入されたままの形のものも残存するため、まず TMS 基を除去する処理を行うのが好ましい。例えば塩化メチレン中、塩化第一鉄を作用させればよい。こうして、すべての TMS 基を除去した後、次段階の反応に進むのが好ましい。

次いで、塩基の存在下、有機溶媒中ないしは無溶媒下に適当な酸無水物又は酸クロリドを作用させて脱離基を導入する。脱離基としてはメタンスルホニル基（図中Msと略す）、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基などが例示され、それらを含む酸無水物又は酸クロリドを使用すればよい。使用する酸無水物又は酸クロリドの量は、特に限定はないが、鎖状構造物に対して好ましくは等量以上、さらに好ましくは約10当量である。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジンなどが例示される。

溶媒量は特に限定されないが、一般には1ミリモル当たり1～10mlで行われる。反応温度は特に限定されないが、一般には室温付近で行われる。反応時間は、数時間以上であれば特に限定されないが、通常20時間前後である。

次いで、脱離基を導入した鎖状構造物のシアノ基を還元剤を用いて還元し、アミノ体導く。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、ラ

ネーニッケルなどが例示されるが好ましくは水素化リチウムアルミニウムが使用される。溶媒はテトラヒドロフランなどエーテル系の溶媒が使用されるが通常はジエチルエーテルが使用される。反応時間には特に限定はないが、一夜行えば十分である。反応温度は室温以下であれば特に限定されないが、好ましくは-30℃である。

生成したアミノ体は、単離・精製することなく次段階の反応に進み、脱離基の脱離と同時に閉環させることができる。この脱離・閉環は、例えば飽和酢酸ナトリウム/エタノール溶媒中で加熱還流することにより得られる。

最後に、保護基を脱保護し、目的とする一般式(1)のポリヒドロキシピペラジン類が得られる。脱保護の方法としては、例えば塩酸塩の形にした後、接触還元を実施すればよい。還元剤としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどが例示されるが、好ましくはパラジウム炭素が使用される。反応溶媒としては、酢酸、酢酸添加メタノール、メタノール、エタノールなどが例示されるが、好

ましくはエタノールが使用される。反応時間は条件により異なるが通常5～10時間である。

〔実施例〕

以下、本発明を実施例で更に詳しく説明する。しかし、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

（実施例1）

2-O-ベンジル-3,4,6-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシド500mg(1.3mmol)にTMSCN13.5当量とBF₃・OEt₂0.1当量を加え、室温で2時間反応させた。反応液を飽和重曹水溶液中にあげ、エーテル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で分離・精製し、目的物を

78.2%の収率で得た。

$$[\alpha]_D = +60.2^\circ$$

$$^1\text{H-NMR} (\text{C}_6\text{D}_6)$$

$$\delta 7.04 (\text{s}, \text{Ph}),$$

$$5.63 (\text{t}, \text{H}-3, J_{3,4} = 3.6),$$

$$5.54 (\text{t}, \text{H}-4, J_{4,5} = 3.6),$$

$$4.62 (\text{d}, \text{H}-2, J_{2,3} = 3.6),$$

$$4.29, 4.58 (\text{ABq}, \text{CH}_2),$$

$$4.10 \sim 3.90 (\text{m}, \text{H}-5, \text{H}-6\text{a}, \text{H}-6\text{b}),$$

$$1.84, 1.69, 1.67 (\text{s}, \text{OAc}).$$

$$\text{元素分析：計算値 } \text{C} = 56.75, \text{H} = 6.71, \text{N} = 3.01$$

$$\text{実測値 } \text{C} = 56.53, \text{H} = 6.71, \text{N} = 3.01$$

これを用いて、対応するポリヒドロキシピペラジン類を製造できる。また本実施例における反応物及び生成物の構造を第1図に示す。

（実施例2）

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-ア

ロノニトリルの合成

ベンジル-2, 3, 5-トリ-*O*-ベンジル- β -D-リボフラノシド3g (6mmol), TMS-CN3.8ml (30mmol), ボロントリフルオリドエーテラート70 μ l (0.6mmol)を混合し、室温で30分間反応させた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで分離・精製し、三つの成分を得た。即ち、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンジル-5-*O*-トリメチルシリル-D-アロノニトリルを0.93g (25%), 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンジル-D-アロノニトリルを1.68g (52%)、そして2, 3, 5-トリ-*O*-ベンジル- β -D-リボフラノシルシアニドを0.4g (19%)の収量で得た。

2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンジル-5-*O*-トリメチルシリル-D-アロノニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ 3.36 (dd, H-6a),

2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンジル-D-アロノニトリル

$[\alpha]_D = +59.6^\circ$ (c=1.71 CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ 2.45 (d, H-2),

3.48 (d, 2H, H-6a, 6b),

3.70 (dd, H-3),

4.10 (dd, H-4),

~3.94 (m, H-5),

4.41 (s, 2H, Bn),

4.46, 4.64 (ABq, Bn),

4.58, 4.82 (ABq, Bn),

4.64, 4.86 (ABq, Bn),

7.26 (s, Ph)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃)

δ 137.77, 137.53,

137.38, 135.681,

117.135, 78.77,

78.62, 78.43,

77.02, 75.60,

3.46 (dd, H-6b),

3.70 (t, H-4),

4.04 (m, H-3, H-5),

4.56, 4.80 (ABq, Bn),

4.60, 4.84 (ABq, Bn),

4.40 (s, Bn), 4.60 (s, Bn),

7.26-7.30 (Ph),

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃)

δ 138.212, 137.728,

135.87, 116.89,

79.649, 78.673,

78.43, 77.013,

75.599, 73.94,

73.792, 73.257,

72.62, 71.839,

70.716,

元素分析: 計算値 C-72.92, H-7.06,

N-2.30

測定値 C-73.08, H-7.01,

N-2.46,

74.19, 73.79,

73.307, 72.573,

70.866, 70.132,

69.793,

元素分析: 計算値 C-75.95, H-6.56,

N-2.61

測定値 C-75.76, H-6.39,

N-2.40,

2, 3, 5-トリ-*O*-ベンジル- β -D-リボフラノシルシアニド

$[\alpha]_D = +17.1^\circ$ (c=1.3 CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ 4.44-4.60

(3 \times CH₂ Bn及びH-1),

4.0 (dd, H-2, J_{1,2}=4.2,

J_{2,3}=5),

4.28 (t, H-3, J_{3,4}=5),

4.24 (m, H-4),

3.50 (dddd, H-5a, 5b)

^{13}C -NMR (CDCl₃)

δ 137.77, 137.33,
 136.75 (芳香族 CH),
 127.72-128.60
 (m, 芳香族 CH),
 117.67 (CN), 83.16,
 81.07, 77.70,
 73.65, 73.11,
 72.67, 69.45,
 68.96.

(実施例3)

2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-アロノニトリルの合成

実施例2で合成した2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-5-O-トリメチルシリル-D-アロノニトリル0.9g (1.5mmol)を塩化メチレン5mlに溶解し、0.1gの塩化第一鉄を加えて室温で30分間攪拌した。得られた反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

 ^1H -NMR (CDCl₃)

δ 4.55 (d, H-2, $J_{1,2}$ = 3.82),
 3.97 (dd, H-3, $J_{2,3}$ = 6.72)
 3.89 (dd, H-4, $J_{3,4}$ = 3.05)
 5.07 (ddd, H-5,
 $J_{4,5}$ = 7.33, 3.36),
 3.67 (dd, H-6a,

$J_{5,6}$ = 11.2),

3.58 (dd, H-6b),

2.93 (s, Ms),

4.71, 4.68, 4.63,

4.39 (CH₂ Bn)

 ^{13}C -NMR (CDCl₃)

δ 80.665, 78.03,
 77.72, 70.87,
 74.10, 74.25,
 73.77, 73.73,
 69.73, 42.489,
 112.34, 131.41,
 130.96, 130.74.

(ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で分離・精製して目的物を0.71g (1.3mmol) 得た。

(実施例4)

2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-5-O-メタンスルホニル-D-アロノニトリルの合成

実施例2及び3で得られた2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-アロノニトリル3.35g (6.2mmol)を20mlのピリジンに溶かし、メタンスルホニルクロリド5ml (62mmol)を加え室温で一昼夜攪拌した。反応液を、氷冷した飽和重曹水に入れ、30分間攪拌した。沈殿物をセライト濾過し、濾液をクロロホルムで3回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) により分離・精製し、目的物を黄色いシラップとして3.6g (96.8%) 得た。

129.69

元素分析：計算値 C = 68.30, H = 6.01,
N = 2.28

測定値 C = 68.99, H = 6.29,
N = 2.23

(実施例5)

2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-L-タリトールの合成

実施例4で得られた2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-5-O-メタンスルホニル-D-アロノニトリル280mg (0.45mmol)を8mlのエーテルに溶かし、これを水素化リチウムアルミニウム28mg (0.74mmol)の5mlエーテルの懸濁液に-78℃で滴下した。徐々に-30℃まで温度を上げ、そのまま20時間攪拌した。反応終了後、0.1mlの水を加え、セライトで濾過し、硫酸マグネシウムで乾燥し、飽和酢酸ナトリウムエタノール溶液に溶かし、6

時間加熱還流した。減圧濃縮し、クロロホルムに溶かして水で3回洗った。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮の後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン＝8：1）で精製し110mgの目的物を得た（46%）。この化合物はアセチル化して構造確認を行った。

$[\alpha]_D - 13.5^\circ$ (c=1.5 CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃)

δ 2.88 (dd, H-1,

J_{1a, 1b} = 12.0,

J_{1a, 2} = 12.0),

3.25 (ddd, H-1b,

J_{1b, 2} = 5.0, J_{1b, 3} = 2.1),

4.72 (dd, H-2),

4.09 (dd, H-3, J_{3, 4} = 2.2),

3.38 (dd, H-4, J_{4, 5} = 6.0),

4.19 (ddd, H-5,

J_{5, 6a} = 11.0, J_{5, 6b} = 2.1)

3.89 (dd, H-6a,

J_{6a, 6b} = 11.0),

4.00 (H-6b),

2.10 (s, CH₃CO),

4.35-4.85 (q, CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ 34.701, 75.161,

76.868, 56.908,

67.158, 71.011,

71.159, 73.209,

74.283, 21.913,

138.96, 138.19,

137.598, 170.767

元素分析：計算値 C-76.43, H-6.95,

N-2.48

測定値 C-76.21, H-6.99,

N-2.41

(実施例6)

1. 5-イミノ-L-タリトール塩酸塩の合成

実施例5で得られた2, 3, 4, 6-テトラ-

3.21 (t, 1H, H-2,

J_{2, 3} = 3.4),

3.6 (bd, 1H, H-3, J_{3, 4} = 0),

3.52 (s, 1H, H-4, J_{4, 5} = 0),

2.77 (t, 1H, H-5,

J_{5, 6a} = 7.02),

3.24 (d, 2H, H-6a, 6b)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ 49.585, 61.628,

67.821, 68.406,

68.844, 60.361

以上実施例2～6の各反応における反応物及び生成物の構造を第2図に示す。

(実施例7)

3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-5-O-トリメチルシリル-2-O-メチル-D-グルコノニトリルの合成

メチル-2, 3, 5-トリ-O-ベンジル-β

O-ベンジル-1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-L-タリトール360mg (6.69 mmol)を6mlのエタノールに溶かし、4M塩化水素のメタノール溶液3mlを加え減圧濃縮した。15mlのエタノールに溶かし、10%パラジウム活性炭150mgを加え、約8時間攪拌しながら水素ガスを通じた。反応終了後、セライトで濾過し、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム：エタノール：水＝1：4：2でショートカラムクロマトグラフィーを行った後、濃縮し、20mlの水に溶かして活性炭300mgを加えた。活性炭を濾別して、エタノールで数回共沸させながら濃縮を行い目的物を塩酸塩として得た（収量：97mg, 70%）。

¹H-NMR (D₂O)

δ 2.63 (d, 1H, H-1,

J_{1a, 1b} = 14),

2.89 (dd, 1H, H-1b,

J_{1b, 2} = 3.4),

-D-アラビノフラノシド630mg(1.4mmol), TMSCN 0.96ml(7.2mmol), ボロントリフルオリドエーテラート17.8μl(0.14mmol)を混合し、室温で2時間反応させた。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離・精製し、次の三成分をそれぞれシラップとして得た。即ち、3, 4, 6-トリ-0-ベンジル-5-O-トリメチルシリル-2-O-メチル-D-グルコノニトリルを110mg(15%)、3, 4, 6-トリ-0-ベンジル-2-O-メチル-D-グルコノニトリルを90mg(14%)、2, 3, 5-トリ-0-ベンジル-β(α)-D-アラビノフラノシルシアニドを100mg(23%)を得た。

3, 4, 6-トリ-0-ベンジル-5-O-トリメチルシリル-2-O-メチル-D-グルコノニトリル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ 0.12 (s, TMS),

4.5 (CH₂ Bn),

4.3 (d, 1H, H-2, J_{2,3} = 6),

4.04 (dd, 1H, H-3, J_{3,4} = 3)

3.84 (dd, 1H, H-4, J_{4,5} = 8)

3.9-4.0 (1H),

3.6 (d, 2H, H-6a, 6b),

3.5 (s, 3H, Me)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃)

δ 79.06, 72.23,

70.72, 69.94 (CH),

78.04, 75.26,

74.28, 73.50 (CH₂),

58.52, 116.79 (CN),

140.31,

137.68 (芳香族)

元素分析: 計算値 C = 72.89, H = 6.72,

N = 3.04

測定値 C = 72.29, H = 6.59,

N = 2.94.

3.43 (s, -OMe),

3.69 (dd, H-6a,

J = 4.5, 9.9),

3.47 (dd, H-6b,

J = 4.8, 9.9),

3.84-4.05

(m, H-3, H-4, H-5),

4.26 (d, H-2, J = 4.5),

4.45 (s, CH₂ Bn),

4.63 (s, CH₂ Bn),

4.70 (s, CH₂ Bn),

7.25 (s, Ph)

3, 4, 6-トリ-0-ベンジル-2-O-メチル-D-グルコノニトリル

[α]_D = +30° (c = 0.88, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ 7.3 (15H),

4.7,

4.56 (CH₂ Bn),

2, 3, 5-トリ-0-ベンジル-β(α)-D-アラビノフラノシルシアニド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ 4.68 (d, H-1, J_{1,2} = 2.1),

4.03 (dd, H-2, J_{2,3} = 4.5),

4.20-4.40 (m, H-3, H-4),

3.52 (d, H-5a, 5b,

J_{5a,4} = 5)

$^{13}\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ 86.629, 83.556,

73.353, 72.377,

72.038, 70.378,

69.109, 116.589 (CN),

137.727, 137.189,

136.407

(実施例8)

3, 4, 6-トリ-0-ベンジル-2-O-メチル-D-グルコノニトリルの合成

実施例7で得られた3, 4, 6-トリ-0-ベ

ンジル-2-O-メチル-5-O-トリメチルシリル-D-グルコノニトリル 0.7 g (1.2 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、0.1 g の塩化第一鉄を加えて室温で 30 分間攪拌した。得られた反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で分離・精製して目的物を 0.59 g (1.0 mmol) 得た。

(実施例 9)

3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-5-O-メタンズルホニル-2-O-メチル-D-グルコノニトリルの合成

実施例 7 及び 8 で得られた 3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-2-O-メチル-D-グルコノニトリル 180 mg (0.39 mmol) を 3 ml のピリジンに溶かし、氷冷下にメタンズルホニルクロリド 1 ml (13 mmol) を加えた。一夜攪拌後、反応液を氷冷した飽和重曹水に注ぎ、7 時間攪拌後、クロロホルムで 3 回抽出した。硫酸

ンジル-5-O-メタンズルホニル-2-O-メチル-D-グルコノニトリル 160 mg (0.3 mmol) を 7.5 ml のエーテルに溶かし、水酸化リチウムアルミニウム 17 mg (0.45 mmol) の 3 ml エーテル懸濁液に氷冷下に滴下した。40 分後、0.1 ml の水を加え、セライトで濾過した。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮の後、酢酸ナトリウムの飽和エタノール溶液に溶かし、一夜加熱還流し減圧濃縮した。クロロホルムに溶かし、水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン = 8 : 1）で精製し、目的物を 26 mg (20%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ 2.83 (dd, H-1a,

J_{1a, 1b} = 13, J_{1a, 2} = 6.4),

3.00 (dd, H-1b,

J_{1b, 2} = 3.83)

マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルショートカラム（ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し、目的物をシラップとして 160 mg (74%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ 7.3 (15H),

4.9 (m, 1H, H-5),

4.7, 4.68, 4.24

(each s, 2H, CH₂),

3.7-4.24 (m, 5H,

H-2, 3, 4, 6a, 6b),

3.44 (s, 3H, Me),

2.96 (s, 3H, Me)

(実施例 10)

3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-2-O-メチル-1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-L-イジトールの合成

実施例 9 で得られた 3, 4, 6-トリ-O-ベ

3.21 (dt, H-2, J_{2, 3} = 6.20)

3.57 (t, H-3, J_{3, 4} = 6.20),

3.39 (dd, H-4, J_{4, 5} = 3.40)

3.34 (dddd, H-5, J_{5, 6a}

= 8.85, J_{5, 6b} = 5.45)

3.64 (t, H-6a, J_{5, 6b} = 9.2)

3.51 (dd, H-6b),

4.64, 4.56, 4.52 (CH₂)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃)

δ 79.066, 77.047,

76.672, 73.794,

73.353, 72.57,

67.594, 57.737,

54.663, 43.827

これを実施例 6 と同様にして脱保護し、2-O-メチル-1, 5-イミノ-L-イジトール塩酸塩が得られた。

以上実施例 7 ~ 10 の各反応における反応物及び生成物の構造を第 3 図に示す。

(実施例 11)

酵素阻害活性

この様にして合成した1, 5-イミノ-L-タリトールに対して酵素阻害活性実験を実施した。基質は、各酵素に対応するp(o)-ニトロフェニルグリコシドを用い、基質溶液(2~4 mM) 200 μ l、阻害剤(1, 5-イミノ-L-タリトール)溶液(1, 6 \times 10⁻² ~ 10⁻⁶ M) 200 μ lを加え、これに各酵素溶液(1 μ g/ml ~ 7 μ g/ml) 200 μ lを加えて反応を開始した。25℃でインキュベートし、一定時間後に1 mlの0.05 Mグリシン-水酸化ナトリウム緩衝液(PH 10.1)を加え、加水分解により生じたp(o)-ニトロフェノールのアルカリ性における発色を、400 nmにおける吸光度で測定することにより反応速度を求めた。Dixon plotにより、阻害定数K_iを決定した。使用した酵素(由来)は次のものである。即ち、

- ① α -グルコシダーゼ(ビール酵母)
- ② β -グルコシダーゼ(アーモンド)

- ③ α -ガラクトシダーゼ(コーヒーマメ)
- ④ β -ガラクトシダーゼ(クロカビ)
- ⑤ α -マンノシダーゼ(タチナタマメ)
- ⑥ α -フコシダーゼ(牛の副精巣)
- ⑦ α -フコシダーゼ(牛の腎臓)

などである。

この様にして求めた阻害活性を以下の表に示す。

酵素	50%阻害(M) [K _i]
① α -グルコシダーゼ	3 \times 10 ⁻³
② β -グルコシダーゼ	N I
③ α -ガラクトシダーゼ	N I
④ β -ガラクトシダーゼ	N I
⑤ α -マンノシダーゼ	N I
⑥ α -フコシダーゼ	2.7 \times 10 ⁻⁵ [1.1 \times 10 ⁻⁵]
⑦ α -フコシダーゼ	8.0 \times 10 ⁻⁵ [7 \times 10 ⁻⁶]

N I : 阻害活性無し(> 5 \times 10⁻³)

[発明の効果]

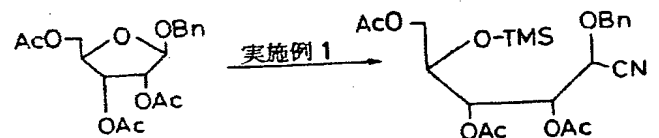
以上の説明から明らかなように、本発明のポリヒドロキシビペリジン類は α -グルコシダーゼ、 α -フコシダーゼなどに対するグリコシダーゼ阻害活性が認められた。

本発明のポリヒドロキシビペリジン類はリボフラノシド誘導体またはアラビノシド誘導体をTMS-CNで開環後、シアノ基を還元してアミノ基とし、閉環させるという本発明方法により簡単に製造することができた。

4. 図面の簡単な説明

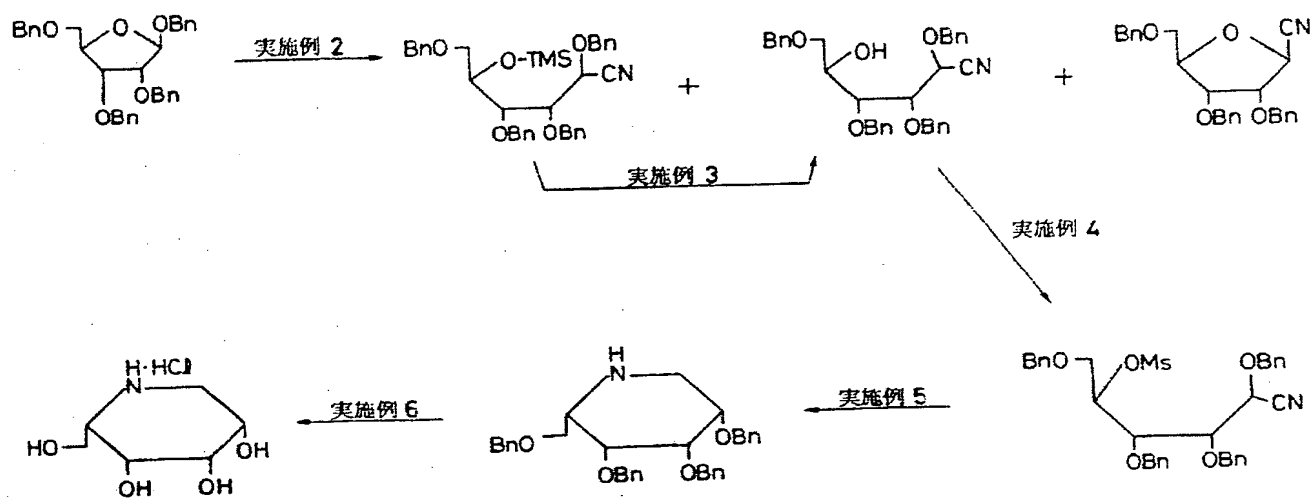
第1図は実施例1の、第2図は実施例2~6の、第3図は実施例7~10の各反応における反応物及び生成物の構造を示す図である。

第1図



特許出願人 東ソー株式会社

第 2 図



第 3 図

